ChinaXiv合作期刊

临床研究

桂附地黄丸干预阳虚体质的血浆代谢组学

肖 雅[1],经 媛[2],陈洁瑜[2],李 斐[2],程静茹[3],毕建璐[4],罗 仁[2],赵晓山[2]

[1]暨南大学中医学院,广东 广州 510632;[2]南方医科大学中医药学院,广东 广州 510515;[3]郑州大学第一附属医院肾内科,河南 郑州 450052;[4]广东省第二中医院内分泌科,广东 广州 510095

摘要:目的 评价桂附地黄丸干预阳虚体质的临床疗效和探讨桂附地黄丸干预阳虚体质的疗效机制。**方法** 纳入健康和亚健康人群阳虚体质62例,以排除疾病对体质的影响,将阳虚体质随机分成两组,每组31例,对照组给予生活方式指导,试验组在生活方式指导的基础上给予桂附地黄丸干预1个月,评价研究对象的阳虚体质评分;应用核磁共振(NMR)技术方法对阳虚体质干预前后血浆进行代谢组学分析,采用多元统计分析方法寻找阳虚体质干预前后血浆内源性差异代谢产物。**结果** 试验组干预1个月后阳虚体质转化分较对照组显著下降(P<0.05);代谢组学结果表明生活方式干预后可提高阳虚体质血液中乳酸、缬氨酸、脯氨酸、3-羟基丁酸、精氨酸的含量。在生活方式指导的基础上给予桂附地黄丸干预除了提高阳虚体质血液中乳酸、缬氨酸、脯氨酸、3-羟基丁酸、精氨酸含量外,还可提高丙氨酸、谷氨酰胺、α-葡萄糖、异亮氨酸、甜菜碱和丙二醇的含量。**结论** 桂附地黄丸改善阳虚体质状态的作用机制可能与其提高丙氨酸、谷氨酰胺、α-葡萄糖、异亮氨酸、甜菜碱和丙二醇的含量,改善能量代谢紊乱,增加机体产能有关。

关键词:桂附地黄丸;阳虚体质;代谢组学

Plasma metabonomics of *Guifu Dihuang Wan* in the treatment of *yang* deficiency

XIAO Ya1, JING Yuan[2], CHEN Jieyu[2], LI Fei[2], CHENG Jingru[3], BI Jianlu[4], LUO Ren[2], ZHAO Xiaoshan[2]

[1]School of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China; [2]School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; [3]Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; [4]Department of Endocrinology, Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095, China

Abstract: Objective To assess the effect of *Guifu Dihuang Wan* (GFDHW) in the treatment of yang deficiency and explore the underlying molecular mechanism. **Methods** Sixty-two participants without diseases were randomized into control group (n=31) and experimental group (n=31) and were given lifestyle intervention additional GFDHW treatment for a month. NMR technology was used for metabonomics analysis. **Results** Intervention with GFDHW resulted in significantly decreased conversion scores of *yang* deficiency in the experimental group compared with the control group (P<0.005). The concentrations of lactate, valine, proline, arginine and 3-hydroxybutyrate were increased in the plasma of *yang*-deficient subjects after lifestyle intervention. GFDHW treatment with lifestyle intervention significantly increased the concentrations of lactate, valine, proline, arginine and 3-hydroxybutyrate and also the levels of alanine, glutamine, alpha glucose, isoleucine, betaine and propylene glycol. **Conclusion** GFDHW treatment improves *yang* deficiency possibly by increasing the concentrations of alanine, glutamine, alpha glucose, isoleucine, betaine and propylene glycol and promoting energy metabolism of the body.

Key words: *Guifu Dihuang Wan*; yang deficiency; metabonomics

中医体质是指人体生命过程中,在先天禀赋和后天获得的基础上所形成的形态结构、生理功能和心理状态方面综合的、相对稳定的固有特质[1]。体质决定着病证种类的倾向性,同时又是决定病性、病位、病程阶段和病变趋势的重要因素[2-3]。阳虚体质是一种基本的中医体质类型,它是个体在遗传的基础上,由于阳气不足,失于温煦,以畏寒怕冷、手足不温、喜热饮食、精神不振等虚寒表现为主要特征的体质状态。体质既具有一定的稳定性又具有动态可变性,可通过干预调整其偏颇。体质调理方法包括健康宣教、饮食调养、运动调养、情志调养、起居调养等生活方式干预和药物干预方法[4]。中医方药具有整体、双向调节的特点,是干预体质的重要手段。桂附地黄丸源自《金匮要略》肾气丸,由肉桂、附子(制)、熟地黄、山茱萸(制)、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻八味药组成,具有温补肾阳的功效,是调理阳虚体质的常用方剂[5],但其药理机制尚未完全阐明。

收稿日期:2016-06-10

基金项目:国家自然科学基金(81373707,81603520);NSFC-广东省联合重点项目(U1132001);广东省自然科学基金(2016A030310084);广东省科技厅-广东省中医药科学院联合科研专项(2013A032500008);广州市科技计划产学研重大专项(2014Y2-00504);广东省中医药局科研课题(20161063);中央高校基本科研业务费专项资金资助(21616315)

Supported by National Natural Science Foundation of China (81373707, 81603520).

作者简介:肖 雅,博士研究生,讲师,E-mail: 404271426@qq.com

通信作者:罗 仁,硕士,教授,主任医师,博士生导师,020-61641671,E-mail: luoren@wo.com.cn;赵晓山,博士,研究员,副主任医师,E-mail: zhaoxs0609@163.com

chinaXiv:201712.00272v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201712.00272v1

目前中医体质的机制研究多侧重于基因多态性、基因差异表达等方面[6-8]。然而中医体质是由先天遗传因素与后天环境因素综合作用而形成的,基因的差异并不能完全阐明中医体质的分子机制。代谢组学是继基因组学、蛋白质组学后系统生物学的另一重要研究领域,它利用高通量、高效率、高灵敏度的现代分析手段,对代谢循环中的小分子代谢物(一般是指相对分子质量小于1000的低分子化合物)的整体组成,进行动态跟踪分析,借助多元统计分析方法,能够即时、灵敏的反映基因、环境等内外因素所引起的生物体功能状态的改变,为临床提供客观的信息[9-11]。体质现象即是体内阴阳、气血、津液盛衰变化的反映状态,具有相同体质现象应有着共同的物质基础,这种生命活动的物质基础应当反映在基因、蛋白、细胞、组织脏器乃至整体等各个层次上,而代谢产物处于生命调控的末端。代谢组学与其他组学相比更接近表型,反映的是已经发生了的生物学事件,亦是基因型与环境共同作用的综合结果[10]。因此,代谢组学研究对于揭示中医体质现象将带来更加全面的认识。

本研究拟纳入健康和亚健康人群阳虚体质,以排除疾病对体质的影响,将阳虚体质随机分成2组,对照组给予生活方式指导,试验组在生活方式指导的基础上给予桂附地黄丸干预,评价研究对象的阳虚体质评分;应用核磁共振(NMR)技术方法对阳虚体质干预前后血浆进行代谢组学分析,从代谢组学角度探讨桂附地黄丸干预阳虚体质的疗效机制,为中医药手段干预阳虚体质提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

研究对象来源于广州市某医科大学在校大学生,运用SPSS22.0统计软件生成随机数字,按照纳入/排除标准,根据患者知情同意原则,将62例阳虚体质随机分为2组:试验组31例,对照组31例。临床方案通过了南方医科大学南方医院伦理委员会临床试验伦理审查,批准号:[2012]伦审字(035)号。

1.2 阳虚体质判定标准

按照中华中医药学会公布的《中医体质分类与判定表》[12],回答表中的全部问题,每一问题按5级评分,每个条目原始最低分是1分,最高分是5分,计算原始分及转化分,依标准判定体质类型。原始分=各个条目的分相加。转化分数=[(原始分-条目数)/(条目数×4)] ×100。判定标准:阳虚体质转化分≥40分,判定为"是";30~39分,判定为"倾向是";<30分,判定为"否"。

1.3 纳入标准

符合阳虚体质判定标准者;常规体检正常或无明确疾病诊断者;年龄18~25岁;自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准

有兼夹体质者;有严重不良生活方式者;近期内(4周内)有各种感染者;有精神疾患者;妊娠或哺乳期妇女,对试验药物过敏者;正在参加其他药物临床试验的受试者;研究人员认为其他原因不适合临床试验者;有家族遗传性疾病者。

1.5 干预方案

对照组:采用个体化生活方式指导,包括饮食调理、运动、心理干预、起居调摄等方面。具体如下:(1)饮食方面:①建议选择具有温阳、益气作用的饮食。谷物类:糯米、粳米;肉食类:带鱼、鲢鱼、鳟鱼、泥鳅、黄鳝、羊肉、猪肚、狗肉、海参;蔬菜类: 辣椒、洋葱、韭菜、姜、大葱、芫荽、木耳、芥菜;水果类: 龙眼肉、荔枝、板栗、桃、杏、木瓜、橄榄、大枣、樱桃、石榴。②不宜吃性质寒凉、易伤阳气的食物,忌吃各种冷饮,忌吃各种生冷瓜果。少饮绿茶,不饮苦丁茶;(2)运动方面:①"动则生阳",多进行一些户外体育活动,选择在春夏季或阳光充足、暖和的天气下进行锻炼。②运动强度不宜过大或出汗过多,以免损伤自身阳气。③建议选择的运动项目:散步、爬楼梯、伸展操、羽毛球、登山、跳绳等,以向上、蹦跳动作为主,以助体内阳气的提升;(3)心理方面:①寻找压力源,树立信心,加强自身意志锻炼,乐观开朗。②培养1~2种能持之以恒的兴趣爱好,可以带来生活乐趣,情绪状态也得到改善,进而愉快健康的情绪状态又能有效地缓解精神压力。③多角度寻求社会支持,可以多与家人进行有效的思想交流,或者多参加同事之间、朋友之间的文娱、体育等集体活动;(4)起居方面:居住环境以温和的暖色调为宜,不宜在阴暗、潮湿、寒冷的环境下长期工作和生活。平时要注意腰部、背部和下肢保暖。

试验组:在生活方式指导的基础上给予河南宛西制药生产的桂附地黄丸(由熟地黄、附子(制)、肉桂、山茱萸(制)、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓共八味中药组成的浓缩丸)。口服,8丸/次,3次/d,连续服用1个月。

安全性评价指标:干预1个月后,对试验组和对照组血常规、肝肾功能、血脂四项、尿常规、心电图、胸片等指标进行检测。

1.6 代谢组学血清样本的采集

每组随机选取10名研究对象进行代谢组学分析。研究对象采集样本前3 d避免剧烈和危险的体育运动,避免献血等活动。采集血液样本前1 d清淡饮食。试验开始前1 d抽血,当天清晨空腹,血液收集于肝素钠溶液抗凝预处理后的离心管中,混匀,4 ℃,1000×g离心10 min,吸取上层血浆,置–80 ℃冰箱保存,用于1H-NMR检测。

1.7 NMR样品准备

血浆室温下解冻,离心(14 000×g,10 min,4 ℃),取300 μL上清加入5 mm核磁共振专用测试管中,再加入

ChinaXiv合作期刊

0.2 mol/L 磷酸缓冲溶液100 μL(Na_2HPO_4, pH 7.4)和100 μL重水,振荡混匀。

1.8 NMR数据采集及分析

NMR实验采用BRUKER Avance 500 MHz超导核磁共振波谱仪,实验温度为298K。调用Carr-Purcell-Meiboom-Gill(CPMG)T2滤波脉冲序列,回波时间2nτ=100 ms,谱宽10 kHz,3 s延迟时间,64k数据点,采集次数为128。把自由感应衰减信号经过32K傅里叶变化转换为一维NMR谱图,傅立叶变化前加0. 3 HZ指数窗函数处理,采用MestReNova5.3.1软件(MestreLab Research SL, Spain)进行调相和基线校正,化学位移以丙氨酸1.48 ppm进行定标。对所有1 H NMR谱进行自动积分,积分区间为0.5~9.0 ppm,积分间隔为0.005 ppm。为了消除残余水峰引起的影响,将积分区间4.7~5.2 ppm的积分值设为零。此外,为了消除样本间因浓度不同而带来的分析误差,在进行主成分分析之前对各分段积分值进行归一化处理。所得数据输出并转换到Excel格式文件保存,用于数据分析。

1.9 统计分析

临床资料统计分析采用SPSS22.0统计软件进行,所有统计推断均采用双侧检验,具有统计学意义的检验水准α=0.05,参数的可信区间估计采用95%的可信区间。两样本计量资料比较用两独立样本*t*检验。代谢组学分析将Excel格式数据导入软件Simca-P 12.0.1.0(Umetrics AB, Sweden)中进行多元统计分析。采用主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)和正交偏最小二乘法判别分析(Orthogonal Partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)进行分析。在OPLS-DA模型中提取VIP值(variable importance in projection, VIP),选取VIP值>1的化学位移值,进一步对这些化学位移值的归一化积分,进行统计学分析,统计检验水准为a=0.05。提取$P<0.05$的化学位移值进行差异代谢产物成分鉴定。

2 结果

2.1 一般情况

对照组31例,其中男性5例,女性26例;平均年龄19.77±1.31岁;BMI19.28±1.76。试验组31例,其中男性7例,女性24例;年龄20.26±1.83岁;BMI18.85±1.63。对照组和试验组年龄、性别比、BMI差异无统计学意义($P>0.05$),两组样本具有均衡性,对照组和试验组具有可比性。

2.2 对照组和试验组阳虚体质转化分比较

干预前,对照组和试验组阳虚体质转化分比较无显著性差异;干预1个月后,与对照组相比,试验组阳虚体质转化分显著下降,差异有统计学意义(表1,$P<0.05$)。表明,与单纯生活方式干预相比,在生活方式指导的基础上给予桂附地黄丸,可显著改善阳虚体质状态。

表1 对照组和试验组阳虚体质转化分比较

Tab.1 Scores of *yang* deficency in the control and experimental groups

Time	Control group (n=31)	Treatment group (n=31)	t	P
Before treatment	47.12±12.42	47.35±12.12	-0.074	0.941
After treatment	51.96±16.36	39.17±18.10*	2.918	0.005

*$P<0.05$ *vs* before treatment.

2.3 安全性指标

对照组和试验组干预前血常规、尿常规、肝肾功能、血脂、心电图、胸片均未见异常。干预1个月后,试验组各项指标均未见异常,与对照组相比,差异无显著性($P>0.05$)。随访期间,试验组全部研究对象未出现药物不良反应。

2.4 对照组干预前后血浆1H NMR分析

2.4.1 PCA模式识别 图1是采用PCA进行模式识别的得分图。PCA模型参数R2X=0.968,Q2X=0.879,模型分析了96.8%的原始数据,累计贡献率为87.9%。对应积分矩阵图(图1A)可见样品基本集中分布于散点图的T2椭圆内(95%可信区间),模型拟合效果好。对照组干预前后两组样本之间沿t1轴显著区分,提示生活方式干预后阳虚体质的血浆代谢产物有所不同。

载荷矩阵图(图2)显示,两组虽有一部分成分浓聚在一起,但有一部分代谢产物发生了显著变化,远离浓聚点,提示可能由于这些代谢物的变化导致了对照组干预前后代谢产物的区别。我们进一步提取VIP大于1的变量的归一化积分值进行统计学分析,发掘差异代谢物。

2.4.2 对照组干预前后差异代谢物鉴定 结合代谢物的VIP值和归一化积分值的统计分析结果,筛选出9个具

chinaXiv:201712.00272v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201712.00272v1

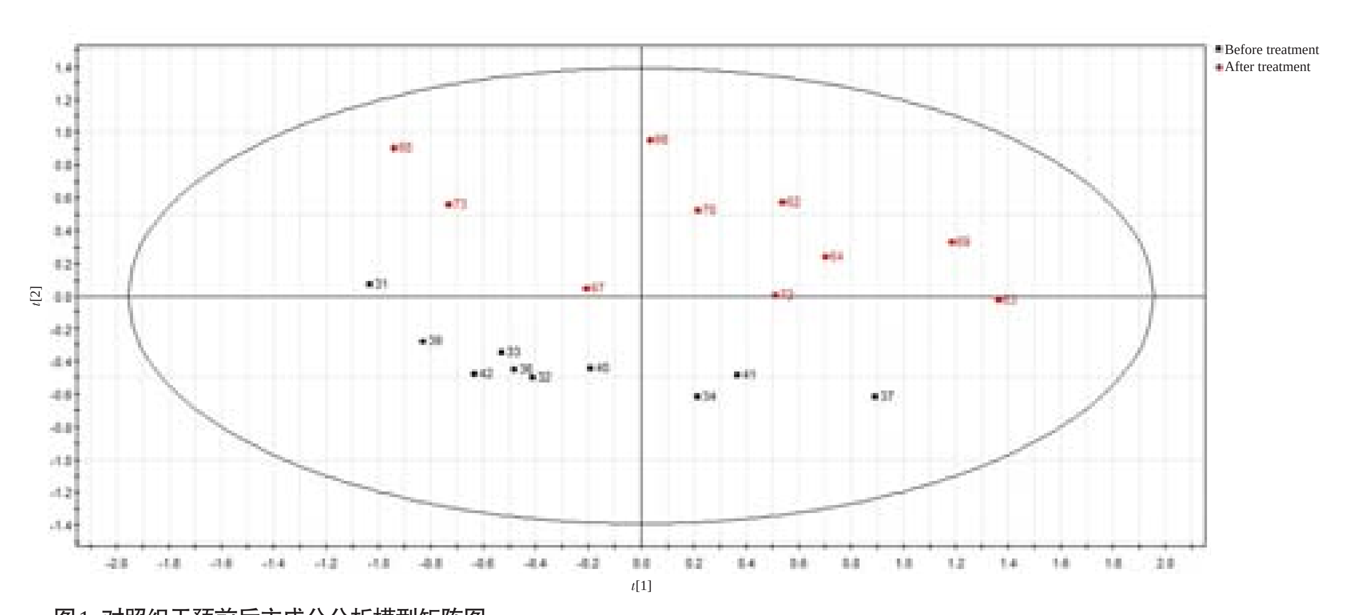


图1 对照组干预前后主成分分析模型矩阵图

Fig.1 PCA score scatter plot of control group before and after intervention.

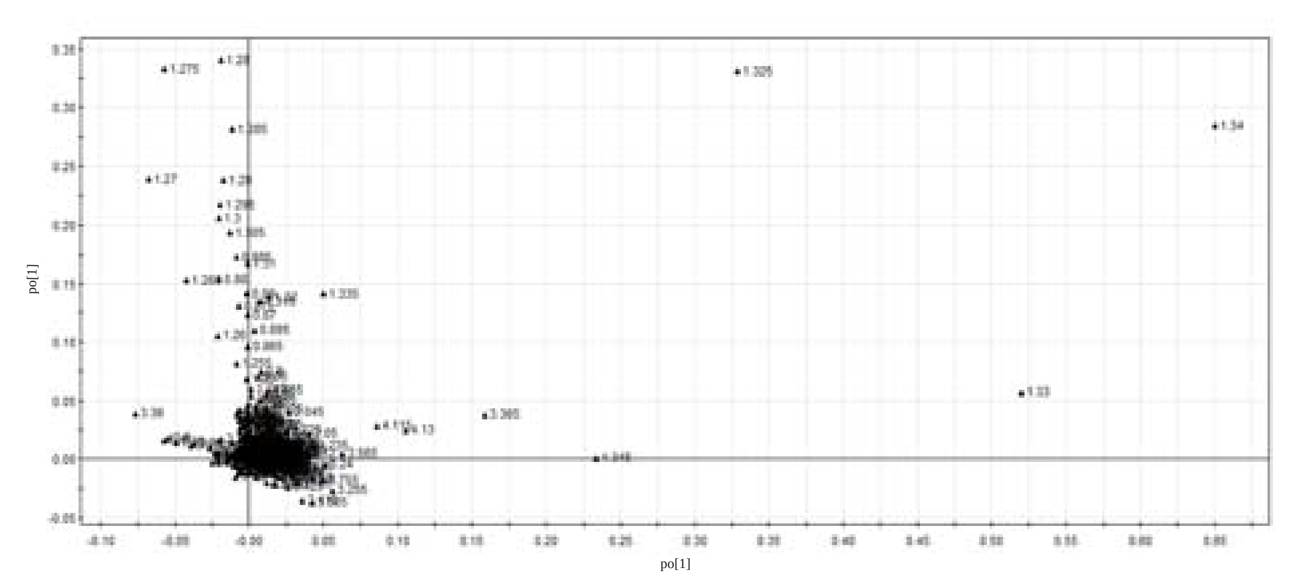


图2 对照组干预前后正交偏最小二乘法分析模型载荷矩阵图

Fig.2 OPLS-DA loading scatter plot of control group before and after intervention.

有统计学差异化学位移值,对这9个化学位移值代表的代谢物进行鉴定。成分鉴定通过人类代谢产物数据库(http://www.hmdb.ca)及查阅文献进行。从表2中可见,生活方式干预前后血浆中对分类贡献较大的差异代谢物有缬氨酸、乳酸、脯氨酸、胆碱、精氨酸、肌醇、亮氨酸、肌酸、3-羟基丁酸。干预后以上血浆差异代谢物含量均上升。

2.5 *试验组干预前后血浆1H NMR分析*

2.5.1 *PCA模式识别* 我们采用PCA进行模式识别。PCA模型参数累计计算出4个主成分,模型参数R2X=0.896,Q2X=0.646,模型分析了89.6%的原始数据,累计贡献率为64.6%。对应积分矩阵图(图3)可见样品基本集中分布于散点图的T2椭圆内(95%可信区间),模型拟合效果好,试验组干预前后两组样本之间沿t1轴区分,提示生活方式调理的基础上给予桂附地黄丸干预对阳虚体质的血浆代谢产物生成有显著影响。载荷矩阵图(图4)显示,两组虽有一部分成分浓聚在一起,但有一部分代谢产物发生了显著变化,远离浓聚点。我们进一步提取VIP大于1的变量的归一化积分值进行统计学分析,发掘差异代谢物。

2.5.2 *试验组干预前后差异代谢物鉴定* 结合代谢物的VIP值和归一化积分值的统计分析结果,筛选出11个具有统计学差异化学位移值,对这11个化学位移值代表的代谢物进行鉴定。成分鉴定通过人类代谢产物数据

表2 对照组干预前后差异性代谢产物比较

Tab.2 Differential metabolites in the control group before and after intervention

Shift	VIP	*t*	*P*	Potential metabolites
0.99	1.19465	-3.359	0.003	Valine
1.33	13.2403	-2.773	0.013	Lactate
2.05	1.49857	-3.077	0.006	Proline
3.21	1.17755	-2.269	0.036	Choline
3.24	2.10147	-4.107	0.001	Arginine
3.28	1.18915	-2.811	0.010	Myo-inositol
3.73	1.16004	-2.654	0.016	Leucine
3.93	1.07826	-2.435	0.026	Creatine
4.13	4.13944	-7.300	0.000	3-Hydroxybutyrate

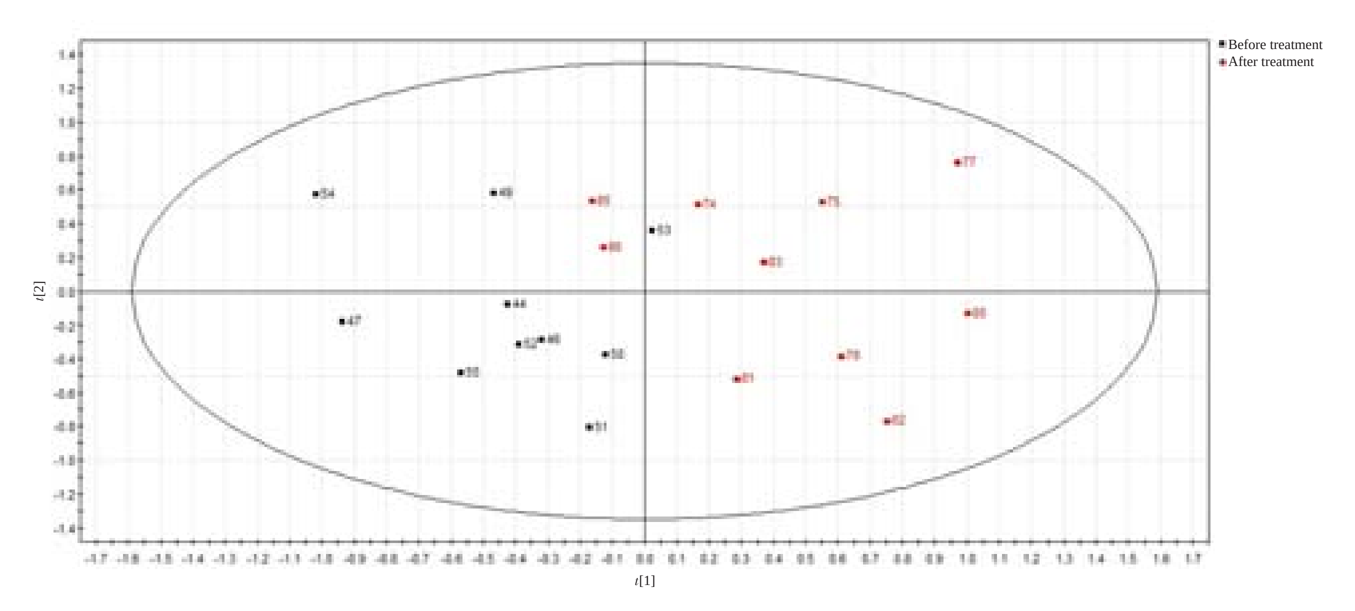


图3 试验组干预前后主成分分析模型矩阵图

Fig.3 PCA score scatter plot of experimental group before and after intervention.

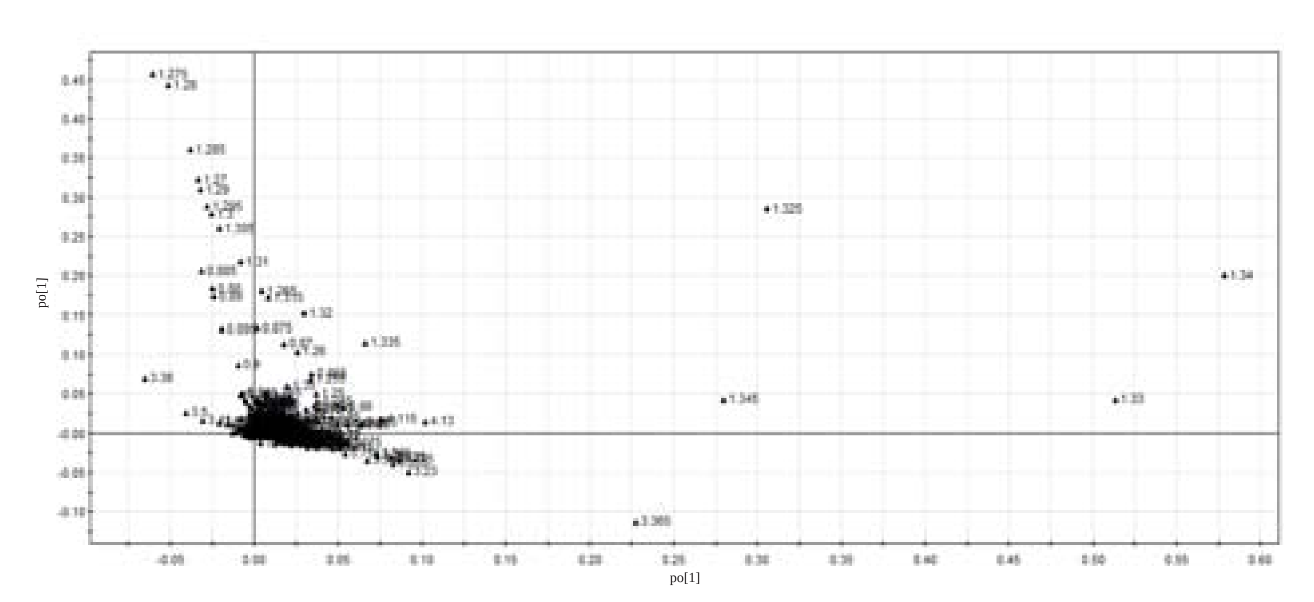


图4 试验组干预前后正交偏最小二乘法分析模型载荷矩阵图

Fig.4 OPLS-DA loading scatter plot of experimental group before and after intervention.

chinaXiv:201712.00272v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201712.00272v1

库(http://www.hmdb.ca)及查阅文献进行。从表3中可见,生活方式调理基础上给予桂附地黄丸干预后后血浆中对分类贡献较大的差异代谢物有即缬氨酸、异亮氨酸、乳酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、甜菜碱、α-葡萄糖、丙二醇和3-羟基丁酸。干预后以上血浆差异代谢物含量均上升。

表3 试验组干预前后差异性代谢产物比较

Tab.3 Differential metabolites in experimental group before and after intervention

Shift	VIP	*t*	*P*	Potential metabolites
0.99	1.024	-2.596	0.018	Valine
1.24	1.166	-2.369	0.029	Isoleucine
1.33	19.491	-4.288	0.000	Lactate
1.48	2.089	-4.695	0.000	Alanine
2.05	1.552	-2.225	0.039	Proline
2.11	1.883	-3.618	0.002	Glutamine
3.24	2.626	-2.651	0.016	Arginine
3.27	1.029	-4.215	0.001	Betaine
3.42	1.981	-2.221	0.039	α-glucose
3.44	1.180	-2.357	0.030	Propanediol
4.13	4.071	-6.720	0.000	3-Hydroxybutyrate

2.6 桂附地黄丸干预前后相关代谢物水平变化

给予生活方式指导后,阳虚体质血液中的缬氨酸、乳酸、脯氨酸、胆碱、精氨酸、肌醇、亮氨酸、肌酸、3-羟基丁酸含量上调。在生活方式指导的基础上给予桂附地黄丸干预,阳虚体质血液中除乳酸、缬氨酸、脯氨酸、3-羟基丁酸、精氨酸含量升高外,丙氨酸、谷氨酰胺、α-葡萄糖、异亮氨酸、甜菜碱和丙二醇含量也升高。

3 讨论

本研究采用500 MHz超导核磁共振谱仪检测技术,结合模式识别分析方法对阳虚体质干预前后的血浆代谢产物进行分析,结果发现生活方式干预可在一定程度上改善阳虚体质代谢紊乱状态,提高阳虚体质血液中乳酸、缬氨酸、脯氨酸、3-羟基丁酸、精氨酸的含量。生活方式指导的基础上给予桂附地黄丸干预除了提高阳虚体质血液中乳酸、缬氨酸、脯氨酸、3-羟基丁酸、精氨酸含量外,还可提高丙氨酸、谷氨酰胺、α-葡萄糖、异亮氨酸、甜菜碱和丙二醇的含量。表明桂附地黄丸改善阳虚体质状态可能与其提高这些代谢产物含量有关,从而提高机体产能。以上差异代谢物主要涉及糖异生、糖酵解、脂肪酸代谢、氨基酸代谢、三羧酸循环、肌醇代谢、神经递质传递等多个代谢通路。

人体所需能量的50%~70%来自于糖。机体内糖的代谢途径主要有葡萄糖的无氧酵解、有氧氧化、磷酸戊糖途径、糖醛酸途径、多元醇途径等。葡萄糖的氧化反应放出的热量是人类生命活动所需能量的重要来源。既往有研究报道肾阳虚家系成员血液葡萄糖含量普遍偏低[13],阳虚体质者空腹血糖水平偏低[14]。我们的研究发现生活方式干预对α-葡萄糖含量无显著影响,而给予桂附地黄丸干预可以增加阳虚体质血液α-葡萄糖的含量。提示桂附地黄丸可能通过提高α-葡萄糖的含量,增加机体产能从而改善阳虚体质畏寒怕冷、手脚冰凉等症状。

谷氨酰胺是人体最重要的氮素来源,在生理pH环境中属于中性氨基酸,有α-氨基和酰氨基两个氨基,作为载体在组织间进行氮的转移,完成循环中约30%~50%的氨基酸转运,其中酰胺基还是体内细胞嘌呤、嘧啶核苷酸合成的前体物。谷氨酰胺是合成体内极其重要的抗氧化剂还原型谷胱甘肽的前体物质,可通过保持和增加组织细胞内的还原型谷胱甘肽的储备,提高机体抗氧化能力,减弱机体氧自由基的损伤[15-16]。谷氨酰胺还可调节蛋白质代谢,促进细胞内蛋白质的合成,减少骨骼肌蛋白质的分解,在调节机体免疫功能,维持机体酸碱平衡等方面均发挥重要作用[17-19]。研究也表明阳虚体质外周血白细胞中与免疫相关的基因表达改变,存在免疫监视功能降低、炎性细胞因子表达上调为特征的免疫功能紊乱[7]。生活方式干预对谷氨酰胺含量无显著影响,而给予桂附地黄丸干预可以增加阳虚体质血液谷

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201712.00272v1

氨酰胺的含量,这可能与桂附地黄丸提高机体免疫功能有关。有研究表明桂附地黄丸可显著增加阳虚体质者的IL-2、INF-γ、TNF-α、IL-4、IL-6、IL-10的含量、恢复Th1、Th2细胞平衡[20]。

丙氨酸是一种非必需氨基酸,可在体内由丙酮酸合成。在肌肉中含量很高,是肌肉释放的一种重要的氨基酸,也是重要的能量底物之一。丙氨酸具有调节血糖的作用,参与"葡萄糖-丙氨酸循环"(即肝脏释出的葡萄糖以血糖形式进入肌肉,进行糖酵解产生的丙酮酸,可通过与支链氨基酸的转氨基作用而生成丙氨酸,重新进入肝脏,通过糖异生而形成葡萄糖的循环过程)[21]。肝脏糖异生产生的葡萄糖中有25%~40%是丙氨酸经糖异生而来[22-23]。血清丙氨酸浓度随血糖值波动而变化,在低血糖和酮症时,血清丙氨酸降低[24]。我们观察到生活方式干预对丙氨酸含量无显著影响,而给予桂附地黄丸干预可以增加阳虚体质血液中丙氨酸的含量。提示桂附地黄丸可能通过提高丙氨酸的水平增加葡萄糖的含量,从而提高机体产能。

综上所述,阳虚体质是一种以新陈代谢减缓,产能减少为表现的体质类型,存在糖脂代谢、氨基酸代谢、三羧酸循环、神经递质等代谢通路的改变。桂附地黄丸改善阳虚体质状态可能与其提高丙氨酸、谷氨酰胺、α-葡萄糖、异亮氨酸、甜菜碱和丙二醇的含量有关,改善糖异生、糖酵解、脂肪酸代谢、氨基酸代谢、三羧酸循环、肌醇代谢、神经递质传递等多个代谢通路。

参考文献:

[1] 王 琦. 中医体质学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995.

[2] 董丽萍. 中医体质学说与疾病的关系[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(11): 859-60.

[3] 李 杰, 吴承玉, 骆文斌, 等. 阳虚体质与疾病的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(8): 1161-2.

[4] 金明兰. 辨体调理膏对气虚体质、阳虚体质的干预作用[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(10): 1194-6.

[5] 边秀华, 冯建国. 桂附地黄丸方剂的临床应用进展[J]. 中外医学研究, 2010, 8(26): 61-2.

[6] Wu YR, Cun YA, Dong J, et al. Polymorphisms in PPARD, PPARG and APM1 associated with four types of Traditional Chinese Medicine constitutions[J]. J Genet Genomics, 2010, 37(6): 371-9.

[7] Wang Q, Yao S. Molecular basis for cold-intolerant yang-deficient constitution of traditional Chinese medicine[J]. Am J Chin Med, 2008, 36(5): 827-34.

[8] 倪红梅, 何裕民, 方盛泉. 青少年肾阳虚体质差异表达基因研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(9): 1220-2.

[9] Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Metabonomics:systems biology in pharmaceutical research and development[J]. Curr Opin Mol Ther, 2004, 6(3): 265-72.

[10] Weckwerth W. Metabolomics: an integral technique in systems biology[J]. Bioanalysis, 2010, 2(4): 829-36.

[11] Preidis GA, Hotez PJ. The newest "omics{"}-Metagenomics and Metabolomics-Enter the battle against the neglected tropical diseases[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(2): e3382.

[12] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定(ZYYXH/T157-2009) J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4): 303-4.

[13] 陆 明, 严石林, 丁维俊, 等. 家族性肾阳虚寒证与糖、蛋白、脂质代谢相关性探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(6): 701-2, 715.

[14] 王健平, 朱燕波, 姚实林, 等. 505例健康体检者的中医体质类型与血糖、血脂、体质量指数关系分析[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(6): 21-5.

[15] Rozas NS, Redell JB, Pita-Almenar JD, et al. Intrahippocampal glutamine administration inhibits mTORC1 signaling and impairs long-term memory[J]. Learn Mem, 2015, 22(5): 239-46.

[16] Jalilimanesh M, Mozaffari-Khosravi H, Azhdari M. The effect of oral l-glutamine on the healing of second-degree burns in mice[J]. Wounds, 2011, 23(3): 53-8.

[17] Samocha-Bonet D, Chisholm DJ, Holst JJ. l-Glutamine and whole protein restore First-Phase insulin response and increase Glucagon-Like peptide-1 in type 2 diabetes patients[J]. Nutrients, 2015, 7(4): 2101-8.

[18] Park MS, Bitto E, Kim KR, et al. Crystal structure of human protein N-Terminal glutamine amidohydrolase, an initial component of the N-End rule pathway[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111142.

[19] Shajahan-Haq AN, Cook KL, Schwartz-Roberts JL, et al. MYC regulates the unfolded protein response and glucose and glutamine uptake in endocrine resistant breast cancer[J]. Mol Cancer, 2014, 13 (1): 239.

[20] 董 伟. 基于方体相应的阴虚阳虚体质方剂干预研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[21] Warburg O. Annual review of biochemistry. Prefatory chapter.[J]. Annu Rev Biochem, 1964, 33: 1-14.

[22] Gazola VA, Garcia RF, Curi R, et al. Acute effects of isolated and combined L-alanine and L-glutamine on hepatic gluconeogenesis, ureagenesis and glycaemic recovery in experimental short-term insulin induced hypoglycaemia[J]. Cell Biochem Funct, 2007, 25 (2): 211-6.

[23] Burelle Y, Fillipi C, Peronnet F, et al. Mechanisms of increased gluconeogenesis from alanine in rat isolated hepatocytes after endurance training[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000, 278 (1): E35-42.

[24] Zhou J, Mo YF, Li H, et al. Alanine aminotransferase is associated with an adverse nocturnal blood glucose profile in individuals with normal glucose regulation[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56072.

(编辑:吴锦雅)